

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 b, 29/00

C 07 c, 103/46; C 07 c, 127/14;

C 07 c, 69/66; C 07 c, 147/00;

A 61 k, 27/00

52

Deutsche Kl.:

12 o, 27

12 q, 32/01; 12 o, 19/03;

12 o, 25; 12 o, 17/03;

12 q, 14/04; 30/h, 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 2 307 038

21

Aktenzeichen: P 23 07 038.4

22

Anmeldetag: 13. Februar 1973

43

Offenlegungstag: 6. September 1973

Ausstellungspriorität: —

90

Unionspriorität

92

Datum:

14. Februar 1972

93

Land:

V. St. v. Amerika

81

Aktenzeichen:

226293

54

Bezeichnung:

Ester und Amide von phoxysubstituierten Phenylelessigsäuren

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Merck & Co., Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.;

Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Patentanwälte,

8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Bolhofer, William Alfred, Frederick, Pa. (V. St. A.)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2307038

DR.-ING. WALTER ABITZ
DR. DIETER F. MORF
DR. HANS-A. BRAUNS

Patentanwälte

München, 13. FEB. 1973

Postanschrift / Postal Address
8 München 86, Postfach 860109

Pienzenauerstraße 28

Telefon 483225 und 486415

Telegramme: Chemindus München

Telex: (0) 523992

14973

2307038

MERCK & CO., INC.

Rahway, New Jersey, V.St.A.

**Ester und Amide von phenoxy-
substituierten Phenylelessig-
säuren**

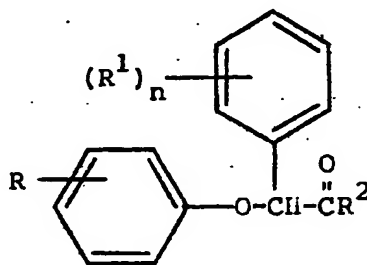
Die Erfindung betrifft eine neue Klasse chemischer Verbindungen, die allgemein als die Ester- und Amid-derivate von (Phenoxy)-phenylelessigsäuren bezeichnet werden können, sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Ester- und Amid-derivate von (Phenoxy)-phenylelessigsäuren.

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß Cholesterin eine wesentliche Rolle bei der Bildung arteriosklerotischer Herde durch Beschleunigen der Ablagerung von Blutlipiden in der Arterienwand spielt.

Aufgabe der Erfindung ist die Auffindung einer neuen Klasse chemischer Verbindungen, die die Konzentration an Cholesterin,

Triglyceriden und anderen Lipiden im Blutserum senkt und damit eine Erleichterung der mit einer Blutlipidablagerung verbundenen Beschwerden bewirkt.

Die Produkte gemäß der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



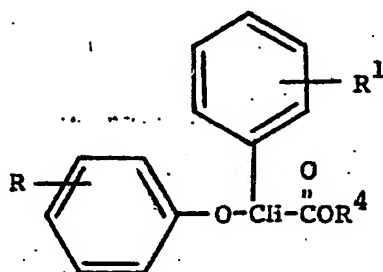
I

in der R niedr.Alkenyl, beispielsweise Vinyl, Allyl und dgl.; Halogenmethyl, beispielsweise Chlormethyl und dgl.; Trihalogenmethyl, beispielsweise Trifluormethyl und dgl.; niedr.Alkanoyl, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl und dgl.; Aryl, beispielsweise mononucleares Aryl, wie Phenyl, Toly, Xyl und dgl.; halogensubstituiertes Aryl, beispielsweise halogensubstituiertes mononucleares Aryl, wie 4-Chlorphenyl und dgl.; Aralkyl, beispielsweise mononucleares Aralkyl, wie Benzyl, Phenäthyl und dgl., 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, wie 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl und dgl., Aralkenyl, beispielsweise mononucleares Aralkenyl, wie Styryl, 3-Phenyl-1-propenyl und dgl., Aryloxy, beispielsweise mononucleares Aryloxy, wie Phenoxy und dgl., Aralkoxy, beispielsweise mononucleares Aralkoxy, wie Benzyloxy und dgl., Arylthio, beispielsweise mononucleares Arylthio, wie

Phenylthio und dgl., Arylamino, beispielsweise mononucleares Arylamino, wie Anilino, Toluidino und dgl., niedr. Alkylthio, beispielsweise Methylthio, Äthylthio und dgl., niedr. Alkylsulfonyl, beispielsweise Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl und dgl., Cyano, Nitroso, Amino, Mono- und Dialkylamino, beispielsweise Mono- und Di-niedr. alkylamino, wie Äthylamino, Dimethylamino, Diäthylamino und dgl., ist; die Reste R^1 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, Halogenmethyl, beispielsweise Chlormethyl und dgl., niedr. Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Äthoxy und dgl., niedr. Alkanoyl, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl und dgl., Aryl, beispielsweise mononucleares Aryl, wie Phenyl, Toly, Xyl und dgl., Aralkyl, beispielsweise mononucleares Aralkyl, wie Benzyl, Phenäthyl und dgl., Aryloxy, beispielsweise mononucleares Aryloxy, wie Phenoxy und dgl., Aralkoxy, beispielsweise mononucleares Aralkoxy, wie Benzyloxy und dgl., Cyano und niedr. Alkylsulfonyl, beispielsweise Methylsulfonyl, Äthylsulfonyl und dgl., sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R Trihalogenmethyl ist, R^1 kein Halogen ist; n eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 2 ist; und R^2 mononucleares niedr. Aralkoxy, beispielsweise Phenyl-niedr. alkoxy, wie Benzyloxy, Phenäthoxy und dgl., Di-niedr. alkyl-amino-niedr. alkoxy und die nicht-giftigen pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze davon, beispielsweise Dimethylaminoäthoxy, Diäthylaminoäthoxy, Diäthylaminoäthoxy-hydrochlorid, Diäthylaminoäthoxy-citrat, Diäthylaminopropoxy und dgl.; niedr. Alkanamido-niedr. alkoxy, beispielsweise Formamidoäthoxy, Acetamidoäthoxy, Acetamidopropoxy und dgl.; Benzamido-niedr. alkoxy, beispielsweise Benzamidoäthoxy, Benzamidopropoxy und dgl., Ureido-niedr. alkoxy, beispielsweise Ureidoäthoxy, 1-Methyl-2-ureidoäthoxy und dgl.; N' -niedr. Alkylureido-niedr. alkoxy, d.h. $R^3NH-CONH-C_nH_{2n}-O$, worin R^3 niedr. Alkyl und n eine ganze Zahl von 1 bis etwa 5 ist, beispielsweise N' -Äthylureidoäthoxy, N' -Äthylureidopropoxy und dgl.; Carbamoyl-niedr. alkoxy, beispielsweise Carbamoyl-niedr. alkoxy, wie Carbamoylmethoxy, Carbamoyläthoxy und dgl.;

halogenphenoxysubstituiertes niedr.Alkoxy, beispielsweise 2-(4-Chlorphenoxy)-äthoxy, 2-(4-Chlorphenoxy)-2-methylpropoxy und dgl.; carbamoylsubstituiertes Phenoxy, beispielsweise 2-Carbamoylphenoxy und dgl.; Carboxy-niedr.alkylamino und die nicht-giftigen, pharmakologisch annehmbaren Aminadditionssalze davon, beispielsweise Carboxymethylamino, Carboxymethylamino-cyclohexylaminsalz, Carboxyäthylamino und dgl.; N,N-Di-niedr.alkylamino-niedr.alkylamino und die nicht-giftigen pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze davon, beispielsweise N,N-Dimethylaminoäthylamino-hydrochlorid, N,N-Diäthylaminoäthylamino, N,N-Diäthylaminoäthylamino-citrat, N,N-Diäthylaminopropylamino-citrat und dgl.; halogensubstituiertes niedr.Alkylamino, beispielsweise 2-Chloräthylamino, 4-Chlorbutylamino und dgl.; hydroxysubstituiertes niedr.Alkylamino, beispielsweise 2-Hydroxyäthylamino, 3-Hydroxypropylamino und dgl.; niedr.-alkanoyloxy-substituiertes niedr.Alkylamino, beispielsweise Acetoxyäthylamino, Acetoxypropylamino und dgl.; Ureido; niedr.Alkoxycarbonylamino, beispielsweise Methoxycarbonylamino, Äthoxycarbonylamino und dgl., ist.

bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind (Phenoxy)-phenyl-essigsäureester der allgemeinen Formel

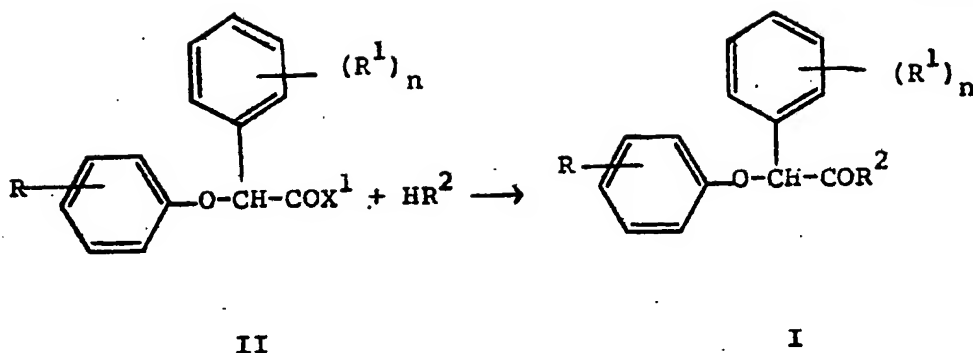


Ia

in der R und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben und R⁴ Phenyl-niedr.alkyl, beispielsweise Benzyl und dgl.; niedr.Alkan-amido-niedr.alkyl, beispielsweise Acetamidoäthyl und dgl., oder Benzamido-niedr.alkyl, beispielsweise Benzamidoäthyl und dgl., ist. Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen R⁴ niedr.Alkanamido-niedr.alkyl ist. Die vorstehende Klasse von Verbindungen besitzt besonders gute hypocholesterinemische und hypolipemische Wirkung und stellt daher eine bevorzugte Untergruppe der Verbindungen gemäß der Erfindung der obigen allgemeinen Formel I dar.

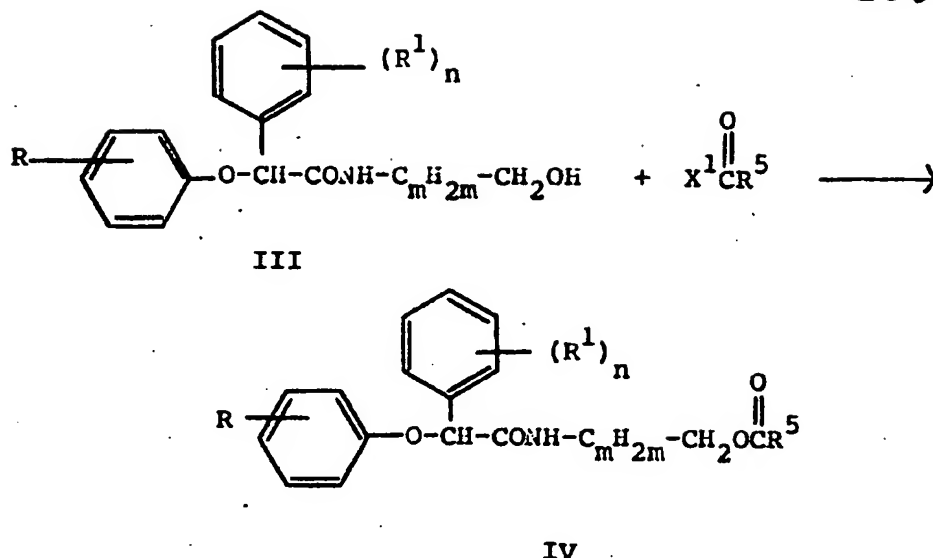
Die Produkte gemäß der Erfindung enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom am alpha-Kohlenstoff des (Phenoxy)-phenyllessigsäuremoleküls und werden daher als racemische Gemische ihrer D- und L-Isomeren erhalten. Die racemischen Gemische können durch Kristallisation ihrer Salze mit optisch aktiven Basen aufgetrennt werden. Sowohl die D- als auch die L-Isomeren sind Verbindungen gemäß der Erfindung.

Die Produkte gemäß der Erfindung der allgemeinen Formel I werden zweckmäßig hergestellt, indem man ein (Phenoxy)-phenylacetylhalogenid mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin umsetzt. Vorzugsweise wird die Umsetzung in einem Lösungsmittel, das den Reaktionspartnern gegenüber inert ist, beispielsweise in Äther, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran und dgl., durchgeführt. Das Verfahren kann im allgemeinen bei Umgebungstemperaturen durchgeführt werden; jedoch wird die Umsetzung in manchen Fällen durch Anwendung von Wärme, beispielsweise durch Erwärmen auf Temperaturen von etwa 60 bis 100°C, erleichtert. Dieses Herstellungsverfahren wird durch das folgende Reaktionsschema veranschaulicht:



in dem X^1 Halogen, beispielsweise Chlor, Brom und dgl. ist, und R , R^1 , R^2 und n die oben angegebene Bedeutung haben. Einige der obigen Produkte werden in nicht-kristalliner Form erhalten. Hierzu gehören beispielsweise Produkte der allgemeinen Formel I, in denen R^2 ein Di-niedr.alkylamino-niedr.alkoxy-, Di-niedr.alkylamino-niedr.alkylamino- oder Carboxy-niedr.alkylamino-rest ist. Durch Herstellen der Salze dieser Produkte, beispielsweise durch Behandeln der Produkte I mit einer geeigneten Säure oder Base, können kristalline Derivate in der Form der entsprechenden Salze isoliert und dann nach üblichen Methoden gereinigt werden.

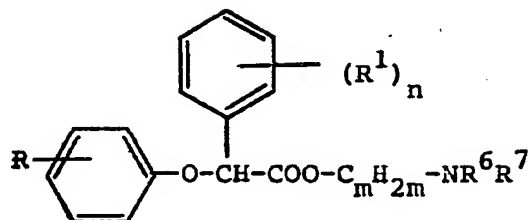
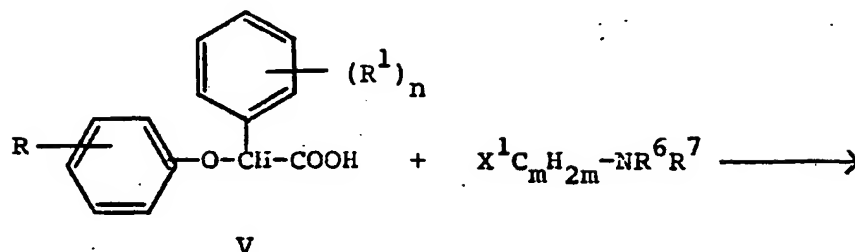
Die N-(niedr.alkanoyloxyalkyl)-(phenoxy)-phenylacetamide der allgemeinen Formel IV, die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R^2 ein niedrigmolekularer Alkanoyloxyalkylaminorest ist, sind, können auch nach einem alternativen Verfahren hergestellt werden, indem man ein N-(Hydroxyalkyl)-(phenoxy)-phenylacetamid der folgenden Formel III mit einem geeigneten Acylierungsmittel, beispielsweise einem niedrigmolekularen Alkanoylhalogenid, wie Acetylchlorid und dgl., umsetzt. Die Umsetzung kann in irgendeinem Medium, das den Reaktionsteilnehmern gegenüber ausreichend inert ist, beispielsweise in Äther usw., durchgeführt werden. Das folgende Reaktionsschema veranschaulicht dieses Verfahren:



worin R^5 niedr. Alkyl ist; m eine ganze Zahl von 1 bis etwa 4 ist und R , R^1 , n und X^1 die oben angegebene Bedeutung haben. Die für diese Umsetzung als Ausgangsmaterialien verwendeten N -(Hydroxyalkyl)-(phenoxy)-phenylacetamide III sind neue Verbindungen, die erhalten werden können, indem man (Phenoxy)-phenylacetylhalogenid nach dem zuerst beschriebenen allgemeinen Verfahren zur Herstellung der Produkte gemäß der Erfindung mit einem entsprechenden Hydroxyalkylamin umsetzt.

Statt durch Umsetzen eines (Phenoxy)-phenylacetylhalogenids mit einem Di-niedr.alkylaminoalkanol nach dem zuerst beschriebenen allgemeinen Verfahren können die 2-Di-niedr.alkylamino-niedr.-alkyl-(phenoxy)-phenylacetate gemäß der Erfindung der folgenden allgemeinen Formel VI auch durch Umsetzen der entsprechenden (Phenoxy)-phenylessigsäure der folgenden Formel V mit einem entsprechenden Di-niedr.alkylamino-niedr.alkylhalogenid erhalten werden. Diese Umsetzung wird vorteilhaft unter Wärmezufuhr, beispielsweise durch Erwärmen des Reaktionsgemisches für einige Stunden am Rückfluß, durchgeführt. Das folgende Reaktions-

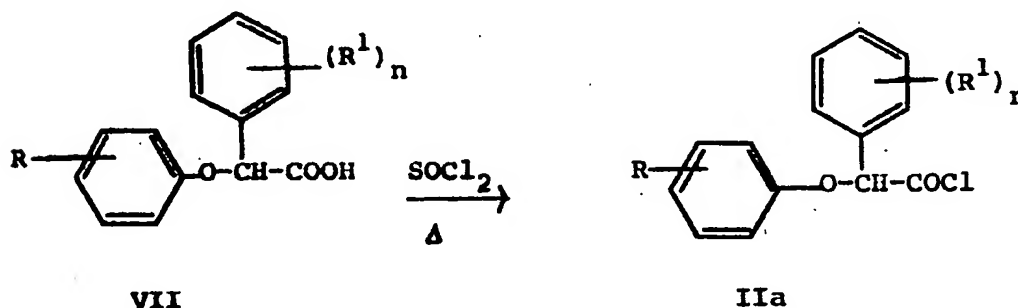
schema veranschaulicht dieses Verfahren:



in dem R, R^1 , n, X^1 und m die oben angegebene Bedeutung haben und R^6 und R^7 niedr. Alkyl, beispielsweise Methyl, Äthyl und dgl., sind.

Die (Phenoxy)-phenyllessigsäureester und -amide der allgemeinen Formel I können, wenn sie als kristalline Feststoffe erhalten werden, durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Methylcyclohexan, Acetonitril, n-Butylchlorid, Isopropyläther, Äthylacetat usw., gereinigt werden.

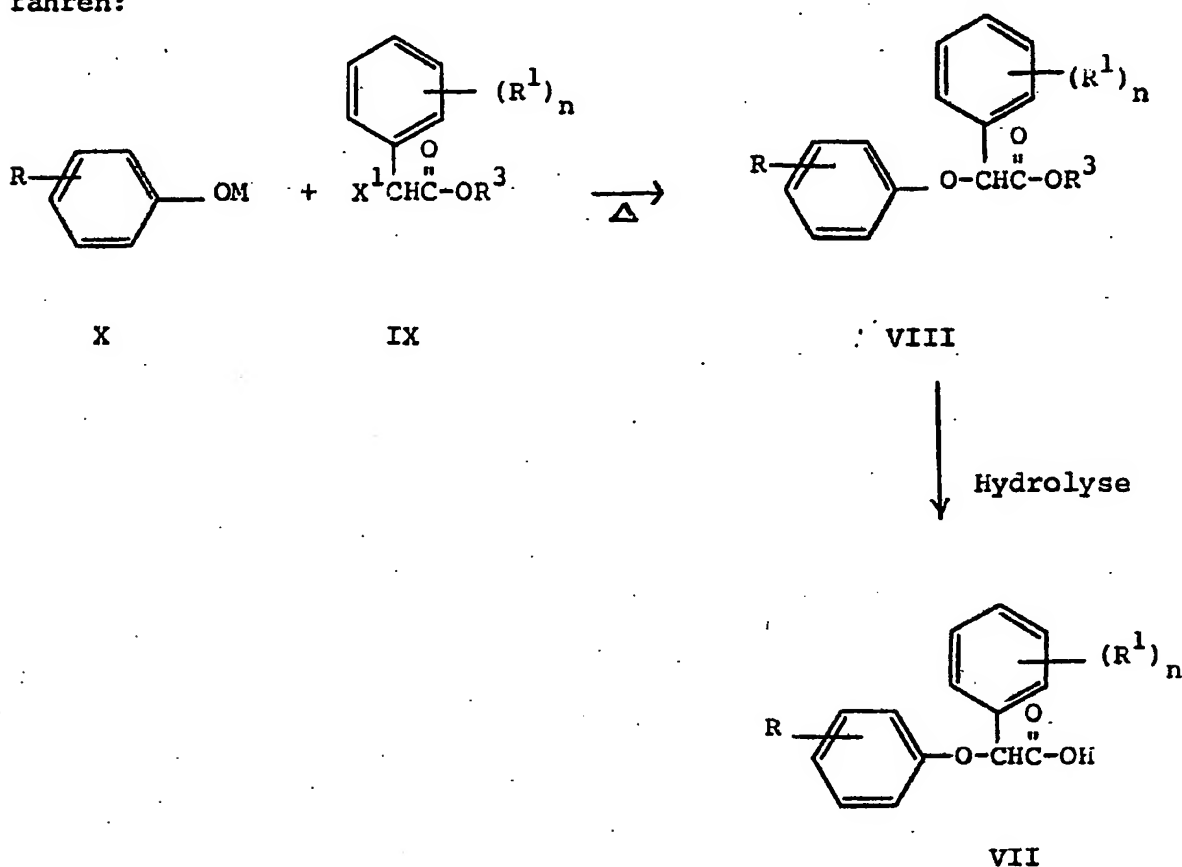
Die (Phenoxy)-phenylacetylhalogenide der obigen Formel II, die in dem Verfahren gemäß der Erfindung als Ausgangsmaterialien verwendet werden, werden aus ihren entsprechenden (Phenoxy)-phenylelessigsäuren der folgenden allgemeinen Formel VII durch Umsetzen mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid und dgl., erhalten. Das folgende Reaktionsschema, in dem als Halogenierungsmittel Thionylchlorid verwendet wird, veranschaulicht dieses Verfahren. Es können aber natürlich auch andere Halogenierungsmittel in einem sonst gleichen Verfahren verwendet werden, wobei die analogen (Phenoxy)-phenylelessigsäurehalogenide II und IIa erhalten werden:



worin R, R¹ und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Die (Phenoxy)-phenylelessigsäuren der allgemeinen Formel VII sind entweder bekannte Verbindungen oder leicht durch Umsetzen eines Alkalisalzes eines entsprechend substituierten Phenols der folgenden allgemeinen Formel X mit einem niedrigmolekularen Alkylester einer Phenylhalogenessigsäure der folgenden allgemeinen Formel IX und anschließende Hydrolyse des dabei als Zwischenverbindung gebildeten (Phenoxy)-phenylelessigsäureesters der folgenden allgemeinen Formel VIII durch Behandeln mit einer wäßrigen Lösung einer

Base und danach mit einer Säure herstellbar. Für die Hydrolyse geeignete Basen und Säuren sind beispielsweise Natriumhydroxyd, Kaliumcarbonat und dgl. und anorganische Säuren, wie Salzsäure und dgl. Das folgende Reaktionsschema veranschaulicht dieses Verfahren:



worin R, R¹, R³, X¹ und n die oben angegebene Bedeutung haben und M ein Alkalikation, wie ein Natriumkation, beispielsweise das Kation eines Alkalialkoxyds, wie Natriumäthoxyd und dgl., oder eines Metallhydrids, wie Natriumhydrid, ist. Welches Lösungsmittel für die Umsetzung verwendet wird, hängt davon ab, welches Reagenz für die Lieferung des Alkalikations verwendet wird. Wenn die Alkalialkoxyde verwendet werden, so wird als Lösungsmittel ein niedrigmolekulares Alkanol verwendet. Wenn ein Alkalihydrid

verwendet wird, so wird ein polares Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxyd und dgl., verwendet.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Beispiel 1

2-Acetamidoäthyl-(4-butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat

Stufe A: (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid

44,5 g (0,375 Mol) Thionylchlorid werden innerhalb 5 Minuten einer Suspension von 0,30 Mol (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-essigsäure in 125 ml Chloroform zugesetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Sobald die Temperatur den Siedepunkt erreicht, bildet sich eine klare homogene Lösung. Nach Beendigung der Reaktionszeit werden Lösungsmittel und flüchtige Reaktionsprodukte im Vakuum abgedampft, und man erhält (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid.

Stufe B: 2-Acetamidoäthyl-(4-butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat

Eine Lösung von 0,06 Mol (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid in 25 ml Äther wird einem Gemisch von 6,19 g (0,06 Mol) Acetamidoäthanol, 70 ml Dimethylformamid und 5,4 ml Pyridin bei 5°C innerhalb 30 Minuten zugesetzt. Während der Zugabe wird das Reaktionsgemisch gerührt und unter Feuchtigkeitsausschluß gehalten. Nachdem das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 5°C gerührt ist, wird es auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden stehengelassen. 300 ml Wasser und 100 ml Äther werden zugesetzt, und die gebildete wäßrige Schicht wird abgetrennt und zweimal mit 100 ml Äther extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und eingedampft, wobei man 2-Acetamidoäthyl-(4-butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat erhält.

Beispiel 2

2-Diäthylaminoäthyl-(4-butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat und -citrat

8,29 g (0,06 Mol) 2-Diäthylaminoäthylchlorid werden einer Lösung von 0,06 Mol (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-essigsäure in 250 ml Isopropylalkohol zugesetzt. Die Lösung wird 16 Stunden am Rückfluß erhitzt, wonach das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft wird. Der Rückstand wird in Äther gelöst, und die Lösung wird mit verdünnter Kaliumbicarbonatlösung und dann mit Wasser extrahiert. Dann wird die Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und der Äther wird im Vakuum abgedampft, wobei 2-Diäthylaminoäthyl-(4-butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat als viskoser öliger Rückstand erhalten wird.

Das Citrat von (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat wird durch Umsetzen des öligen Produktes mit einem Moläquivalent Zitronensäure in Lösung in Äthylalkohol hergestellt. Das Produkt fällt aus und wird aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man 2-Diäthylaminoäthyl-(4-butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat-citrat erhält.

Beispiel 3

(4-Anilinophenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetyl-glycin und -cyclohexylamin-salz

Eine Lösung von 3,75 g (0,05 Mol) Glycin in 75 ml Wasser, das 2,0 g (0,05 Mol Natriumhydroxyd enthält, wird auf 5°C gekühlt. Eine Lösung von 0,05 Mol (4-Anilinophenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid in so viel Tetrahydrofuran, daß 50 ml Lösung erhalten werden, sowie eine Lösung von 2,0 g (0,05 Mol) Natriumhydroxyd in so viel Wasser, daß 50 ml Lösung erhalten werden, werden der Glycinlösung gleichzeitig innerhalb 40 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wird noch 1 Stunde bei 5°C und dann 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 75 ml Wasser werden zugesetzt, und das pH

wird mit verdünnter Salzsäure auf 4 eingestellt. Von dem angesäuerten Reaktionsgemisch wird das Produkt dreimal mit je 150 ml Äther extrahiert, und die Extrakte werden vereinigt und durch Extraktion mit Wasser gewaschen. Dann wird die Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und der Äther wird unter vermindertem Druck abgedampft. Man erhält (4-Anilinphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylglycin.

Das Cyclohexylaminsalz des Produktes wird hergestellt, indem man einer Lösung des (4-Anilinphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylglycins eine äquivalente Menge an Cyclohexylamin zusetzt. Man erhält das Cyclohexylaminsalz von (4-Anilinphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylglycin.

Beispiel 4

N-(2-Chloräthyl)-(3-allylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetamid

Eine Lösung von 3,2 g (0,08 Mol) Natriumhydroxyd in 20 ml Wasser wird innerhalb 30 Minuten unter gründlichem Rühren einem Gemisch von 100 ml Dioxan, 0,04 Mol (3-Allylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid und 4,64 g (0,04 Mol) 2-Chloräthylamin-hydrochlorid von 10°C zugesetzt. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann zu 600 ml Wasser zugesetzt. Die Ätherschicht wird abgetrennt, und die wäßrige Lösung wird viermal mit 125 ml Äther extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und gründlich durch Extraktion mit Wasser gewaschen. Dann wird der Äther unter vermindertem Druck abgedampft, wobei man N-(2-Chloräthyl)-(3-allylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetamid erhält.

Beispiel 5

Benzamidoäthyl-[-4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-
(4-chlorphenyl)-acetat

Stufe A: Methyl- \angle 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy \angle -(4-chlorphenyl)-acetat

Einer Suspension von 57%-igem Natriumhydrid in Mineralöl (3,57 g, 0,08 Mol) in 100 ml Dimethylformamid werden in einzelnen Anteilen 18,0 g (0,08 Mol) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenol zugesetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf 65°C erwärmt, bis das gesamte Natriumhydrid umgesetzt ist. Diesem Reaktionsgemisch werden dann 21,0 g (0,08 Mol) Methyl-(4-chlorphenyl)-bromacetat in 10 ml Dimethylformamid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser suspendiert und dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Butylchlorid gelöst und mit Natriumhydroxyd und dann mit Wasser extrahiert. Dann wird die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wird abgetrennt. Man erhält Methyl- \angle 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy \angle -(4-chlorphenyl)-acetat.

Stufe B: \angle 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy \angle -(4-chlorphenyl)-essigsäure

Der in der obigen Stufe A erhaltene Methylester wird in 100 ml n-Propanol und 500 ml 2n Kaliumhydroxyd gelöst, und die Lösung wird 72 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und mit Eiswasser verdünnt und dann mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Dieses angesäuerte Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wird filtriert, und das Chloroform wird abgetrennt. Das Produkt wird einige Male aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 5,0 g \angle 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy \angle -(4-chlorphenyl)-essigsäure, F 169 bis 171°C.

Elementaranalyse für $C_{24}H_{21}ClO_3$:

Berechnet: C 73,37 H 5,39

Gefunden: C 73,55 H 5,48

Stufe C: \angle 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]- (4-chlorphenyl)-acetyl-chlorid

0,02 Mol Thionylchlorid werden innerhalb 5 Minuten einer Suspension von 5,0 g (0,0126 Mol) \angle 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]- (4-chlorphenyl)-essigsäure in 10 ml Chloroform zugesetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt. Man erhält \angle 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]- (4-chlorphenyl)-acetylchlorid.

Stufe D: Benzamidoäthyl- \angle 4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)phenoxy]- 4-chlorphenyl)-acetat

Eine Lösung von 0,0126 Mol \angle 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]- (4-chlorphenyl)-acetylchlorid in 10 ml Diäthyläther wird einem Gemisch von 0,0126 Mol Benzamidoäthanol in 5 ml Dimethylformamid und 0,5 ml Pyridin bei 5°C innerhalb 10 Minuten zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird während der Zugabe unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 5°C gerührt ist, wird es auf Raumtemperatur erwärmt. 25 ml Wasser und 10 ml Äther werden zugesetzt, und die sich bildende wäßrige Schicht wird abgetrennt und zweimal mit je 10 ml Äther extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert, und der Äther wird abgetrennt. Man erhält Benzamidoäthyl- \angle 4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]- (4-chlorphenyl)-acetat.

Beispiel 6Benzyl- γ -4-(4-chlorphenyl)-phenoxy γ -(4-chlorphenyl)-acetatStufe A: Methyl- γ -4-(4-chlorphenyl)-phenoxy γ -(4-chlorphenyl)-acetat

2,3 g Natrium werden in 250 ml Methanol gelöst. Dieser Lösung werden 20,4 g (0,1 Mol) 4-(4-Chlorphenyl)-phenol zugesetzt. Nach einigen Minuten Rühren wird die Lösung von 26,3 g (0,1 Mol) Methyl-(4-chlorphenyl)-bromacetat in 50 ml Methanol innerhalb 5 Minuten unter Rühren zugesetzt. Die Lösung wird auf dem Dampfbad am Rückfluß gekocht. Nach etwa 25 Minuten bildet sich ein Niederschlag. Die Lösung wird noch 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt, und der Rückstand wird in 400 ml Wasser aufgenommen. Diese Suspension wird filtriert, und der Feststoff wird abgetrennt und aus Methylcyclohexan und dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 25,0 g Methyl- γ -4-(4-chlorphenyl)-phenoxy γ -(4-chlorphenyl)-acetat, F 130,5°C bis 132,5°C.

Stufe B: γ -4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy γ -(4-chlorphenyl)-essigsäure

Ein Gemisch von 20 g (0,0517 Mol) Methyl- γ -4-(4-chlorphenyl)-phenoxy γ -(4-chlorphenyl)-acetat, 11,2 g (0,2 Mol) Kaliumhydroxyd, 200 ml n-Propanol und 50 ml Wasser wird 8 Stunden am Rückfluß gekocht und dann in 1500 ml Eiswasser gegossen. Das Gemisch wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der Feststoff wird auf einem Trichter gesammelt und dann aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 14,5 g Produkt. Für die Analyse wird eine Probe weiter umkristallisiert, F 175,5 Bis 177,5°C.

Elementaranalyse für $C_{20}H_{12}Cl_2O_3$:

Berechnet: C 64,36 H 3,78

Gefunden: C 64,72 H 3,69

Stufe C: $\text{[4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy]-7-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid}$

Im wesentlichen nach dem Verfahren von Beispiel 1, Stufe A, wird die Säure in das Säurechlorid übergeführt.

Stufe D: Benzyl- $\text{[4-(4-chlorphenyl)-phenoxy]-7-(4-chlorphenyl)-acetat}$

Eine Lösung von 10 ml Benzylalkohol und 50 ml Benzol wird zu $\text{[4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy]-7-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid}$ zuge-
setzt, und das so erhaltene Gemisch wird 45 Minuten am Rückfluß
gekocht. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, und die Lö-
sung wird mit 50-ml Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit 50 ml
Wasser gewaschen. Dann wird die Lösung über wasserfreiem Natrium-
sulfat getrocknet und filtriert, und das Benzol wird abgetrennt.
Man erhält Benzyl- $\text{[4-(4-chlorphenyl)-phenoxy]-7-(4-chlorphenyl)-}$
acetat.

Beispiel 7

2-Acetaamidoäthyl-(3-trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-
acetat

Stufe A: Methyl-(3-trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-acetat

Nach dem Verfahren von Beispiel 5, Stufe A, wird unter Verwendung
äquimolarer Mengen an 3-Trifluormethylphenol und Methyl-(4-
methoxyphenyl)-bromacetat statt des 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-
naphthyl)-phenols und des Methyl-(4-chlorphenyl)-bromacetats das
Methyl-(3-trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-acetat
erhalten.

Stufe B: (3-Trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-essigsäure

0,042 Mol Methyl-(3-trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-
acetat werden in 135 ml Äthanol gelöst, und die Lösung wird einer

Lösung von 9,5 g (0,17 Mol) Kaliumhydroxyd in 15 ml Wasser zuge-
setzt. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden am Rückfluß gekocht.
Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand
wird in Wasser gelöst, und die Lösung wird filtriert. Das Filtrat
wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, und das Produkt wird mit
Äther extrahiert. Die Lösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat
getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wird abgetrennt.
Man erhält (3-Trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-essigsäure.

Stufe C: (3-Trifluormethylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-acetylchlorid

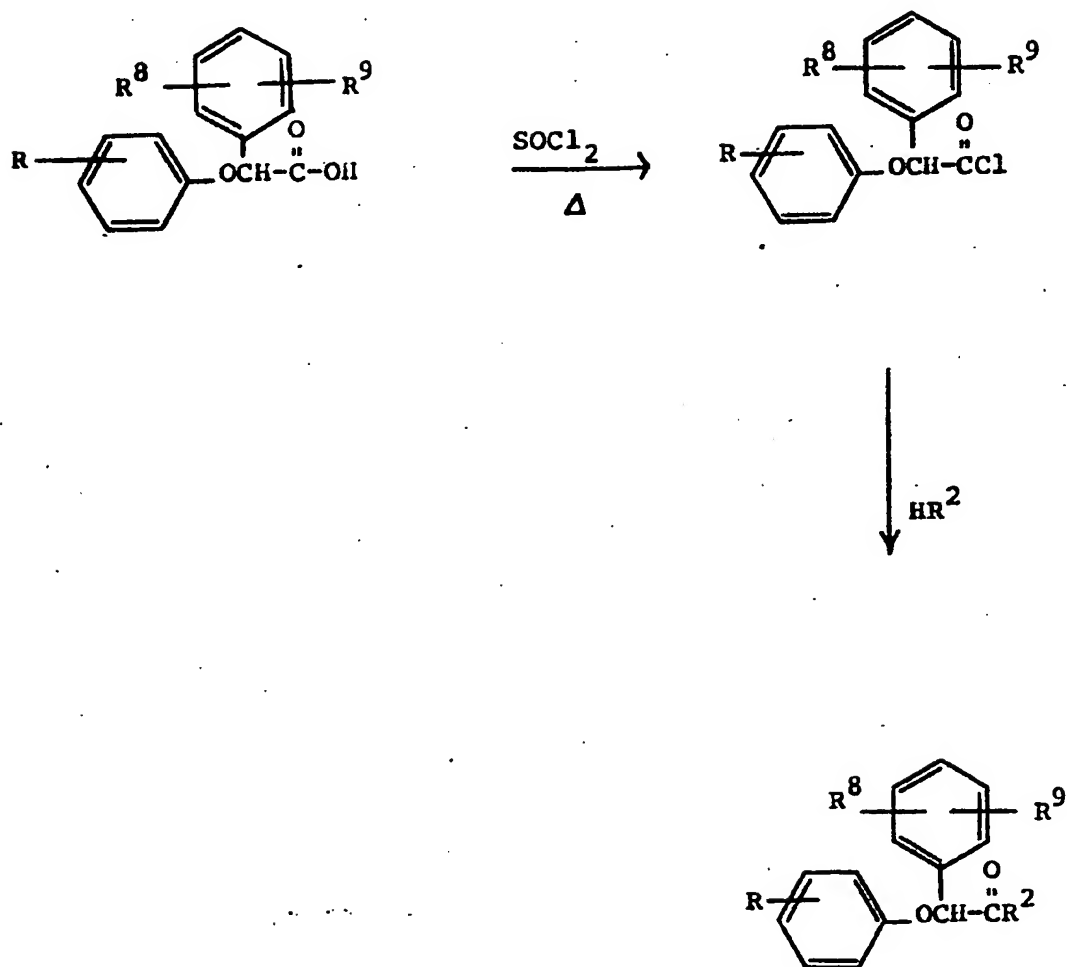
Nach dem Verfahren von Beispiel 5, Stufe C, wird die (3-Trifluor-
methylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-essigsäure in ihr Säurechlorid
übergeführt.

Stufe D: 2-Acetamidoäthyl-(3-trifluormethylphenoxy)-(4-methoxy-
phenyl)-acetat





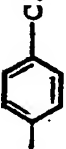
Nach dem Verfahren von Beispiel 1, Stufe B, jedoch unter Verwendung
einer äquimolaren Menge an (3-Trifluormethylphenoxy)-(4-methoxy-
phenyl)-acetylchlorid statt des (4-Butyrylphenoxy)-(4-chlor-
phenyl)-acetylchlorids erhält man das 2-Acetamidoäthyl-(3-trifluor-
methylphenoxy)-(4-methoxyphenyl)-acetat.

beschriebenen Verfahren
Nach dem in Beispiel 1/für die Herstellung von 2-Acetamidoäthyl-(4-
butyrylphenoxy)-(4-chlorphenyl)-acetat können alle Produkte gemäß
der Erfindung erhalten werden. D.h. durch Verwendung einer ent-
sprechend substituierten (Phenoxy)-phenylelessigsäure und eines
entsprechenden Alkohols oder Amins für das Acetamidoäthanol und
unter Anwendung des in den Stufen A und B von Beispiel 1 beschrie-
benen Verfahrens können alle (Phenoxy)-phenylelessigsäure-ester und
-amide gemäß der Erfindung erhalten werden. Das folgende Reaktions-
schema veranschaulicht die Umsetzung von Beispiel 1, Stufen A und B,
und zusammen mit Tabelle I die für die Herstellung der Verbindungen

gemäß der Erfindung verwendeten (Phenoxy)-phenyllessigsäuren und
-alkohole und -amine:



T a b e l l e I

Beispiel Nr.	R	R ⁸	R ⁹	R ²
8	4-NH ₂	H	4-CH ₃	-OCH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
9	4-SCH ₃	H	4-OCH ₃	-OCH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ ·hydrochlorid
10	3-CF ₃	H	4-OCH ₃	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂
11	4-NHC ₂ H ₅	H	4-Cl	-OCH ₂ -CH ₂ -NHCOH
12	4-CH ₂ - 	H	4-Br	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHCOCH ₃
13	4-O- 	2-Cl	4-Cl	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHCO- 
14	4-O-CH ₂ - 	H	4-SO ₂ CH ₃	-OCH-CH ₂ -NHCONH ₂ CH ₃
15	2-SO ₂ CH ₃	H	4-Cl	-OCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHCONHC ₂ H ₅
16	4-CN	H	H	-OCH ₂ -CH ₂ -CONH ₂
17	2-NO	2-COCH ₃	H	-OCH ₂ -CH ₂ -O- 
18	3-N(CH ₃) ₂	H	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -COOH

309836/1231

Tabelle I (Forts.)














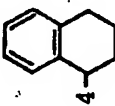
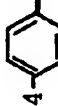
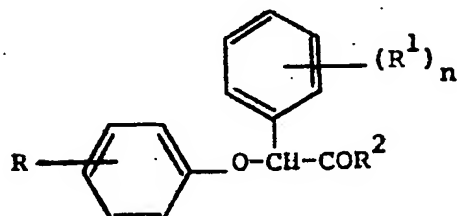
Beispiel Nr.	R	R ⁸	R ⁹	R ²
19		H	4-CH ₃	-NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -hydrochlorid
20	3-CH ₂ -CH=CH ₂	H	4-OCH ₂ - 	-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ -citrat
21	4-COCH ₂ -CH ₃	H	4-O- 	-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -Cl
22	4-CH ₂ -Cl	H	4- 	-OCH ₂ -CH ₂ -NICO-CH ₂ -CH ₃
23	4-SCH ₃	4-Cl	H	-NICOOCH ₃
24	4-COCH ₃	H	4-CH ₂ - 	-OCH ₂ -CH ₂ -NICO- 
25	2-NH ₂	H	H	-NH-CH ₂ -CH ₂ -N( )
26	4-SO ₂ -CH ₃	2-OCH ₂ - 	H	-HNCO.NH ₂
27	4-CH ₂ -Cl	H	4-CH ₂ -Cl	-OCH ₂ -CH ₂ -NCONHC ₂ H ₅

Tabelle I (Forts.)

Beispiel Nr.	R	R ⁸	R ⁹	R ²
28	4-O- 	H	H	-O-CH ₂ -CONH ₂
29	4-S- 	2-CN	H	 -NHCH ₂ CH ₂ OCCH ₃
30	2-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	-NHCH ₂ CH ₂ OCCH ₃
31	4-Cl	4-Cl	H	-OCH ₂ CH ₂ NHCCCH ₃
32	4-CH=CH- 	4-Cl	H	-OCH ₂ CH ₂ NHCCCH ₃
33	2-SCl ₃	4-Cl	H	-OCH ₂ CH ₂ NHCCCH ₃
34		4-Cl	H	-OCH ₂ CH ₂ NHCCCH ₃
35	4- 	4-Cl	H	-OCH ₂ CH ₂ NHCCCH ₃
36	3-CF ₃	4-OCH ₂ φ	H	-OCH ₂ CH ₂ NHCCCH ₃

P a t e n t a n s p r ü c h e

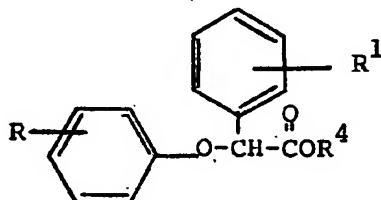
1. Verbindung der allgemeinen Formel



in der R niedr.Alkenyl, Halogenmethyl, Trihalogenmethyl, niedr.Alkanoyl, Aryl, halogensubstituiertes Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Arylamino, niedr.Alkylthio, niedr.Alkylsulfonyl, Cyano, Nitroso, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist; die Reste R^1 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, niedr.Alkyl, Halogenmethyl, niedr.Alkoxy, niedr.Alkanoyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Cyano oder niedr.Alkylsulfonyl sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R Trihalogenmethyl ist, R^1 nicht Halogen ist; n eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 2 ist und R^2 ein mononucleares niedr.Aralkoxy, Di-niedr.alkylamino-niedr.alkoxy, niedr.Alkanamido-niedr.alkoxy, Benzamido-niedr.alkoxy, Ureido-niedr.alkoxy, N'-niedr.Alkylureido-niedr.alkoxy, Carbamoyl-niedr.alkoxy, halogenphenoxy-substituiertes niedr.Alkoxy, carbamoylsubstituiertes Phenoxy, Carboxy-niedr.alkylamino, N,N-Di-niedr.alkylamino-niedr.alkylamino, halogensubstituiertes niedr.Alkylamino, hydroxy-substituiertes niedr.Alkylamino, niedr.-alkanoyloxysub-

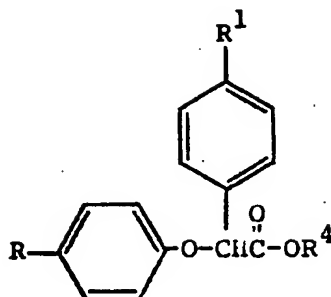
stituiertes niedr. Alkylamino, Ureido oder niedr. Alkoxycarbonylamino, und die nicht-giftigen, pharmakologisch annehmbaren Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel



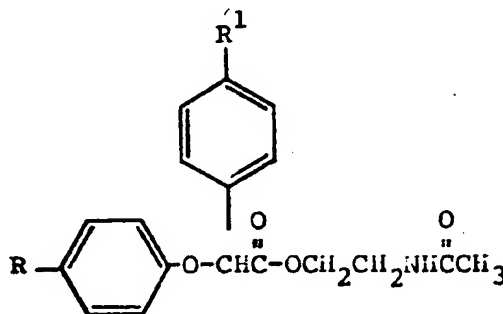
in der R niedr. Alkenyl, niedr. Alkanoyl, Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Arylamino, niedr. Alkylthio, niedr. Alkylsulfonyl, Cyano, Nitroso, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist; R^1 Wasserstoff, Halogen, niedr. Alkyl, Halogenmethyl, niedr. Alkoxy, niedr. Alkanoyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Cyano oder niedr. Alkylsulfonyl ist, mit der Maßgabe, daß, wenn R Trihalogenmethyl ist, R^1 nicht Wasserstoff ist, und R^4 Phenyl-niedr. alkyl, niedr. Alkanamido—niedr. alkyl oder Benzamido-niedr. alkyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2 der allgemeinen Formel



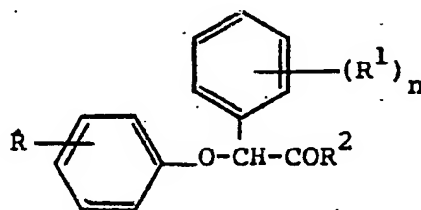
in der R niedr.Alkanoyl; halogensubstituiertes Aryl, Aralkyl; 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl; Aralkenyl oder niedr.Alkylsulfonyl ist; R^1 Halogen und R^4 Phenyl-niedr.alkyl, niedr.Alkanamido-niedr.alkyl oder Benzamido-niedr.alkyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3 der allgemeinen Formel



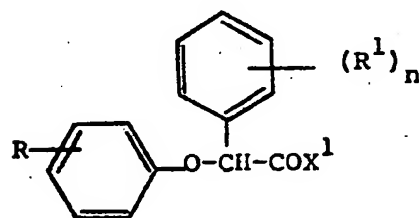
in der R niedr.Alkanoyl; halogensubstituiertes Aryl, Aralkyl; 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl; Aralkenyl oder niedr.Alkylsulfonyl und R^1 Halogen ist.

5. Verbindung nach Anspruch 3, in der R 4-Chlorphenyl; R^1 Chlor und R^4 Acetamidoäthyl ist.
6. Verbindung nach Anspruch 3, in der R 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl, R^1 Chlor und R^4 Benzamidoäthyl ist.
7. Verbindung nach Anspruch 3, in der R 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl, R^1 Chlor und R^4 Acetamidoäthyl ist.
8. Verbindung nach Anspruch 3, in der R 4-Chlorphenyl, R^1 Chlor und R^4 Benzyl ist.
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



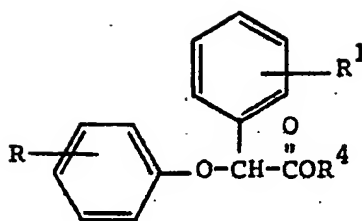
in der R niedr.Alkenyl, Halogenmethyl, Trihalogenmethyl, niedr.Alkanoyl, Aryl, halogensubstituiertes Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Arylamino, niedr.Alkylthio, niedr.Alkylsulfonyl, Cyano, Nitroso, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist; die Reste R^1 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Halogen, niedr.Alkyl, Halogenmethyl, niedr.Alkoxy, niedr.Alkanoyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Cyano oder niedr.Alkylsulfonyl sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R Trihalogenmethyl ist, R^1 nicht Ha-

logen ist; n eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 2 ist und R^2 ein mononucleares niedr.Aralkoxy, Di-niedr.alkylamino-niedr.alkoxy, niedr.Alkanamido-niedr.alkoxy, Benzamido-niedr.alkoxy, Ureido-niedr.alkoxy, N'-niedr.Alkylureido-niedr.alkoxy, Carbamoyl-niedr.alkoxy, halogenphenoxysubstituiertes niedr.alkoxy, carbamoylsubstituiertes Phenoxy, Carboxy-niedr.alkylamino, N,N-Di-niedr.alkylamino-niedr.alkylamino, halogensubstituiertes niedr.alkylamino, hydroxysubstituiertes niedr.alkylamino, niedr.alkanoyloxysubstituiertes niedr.alkylamino, Ureido oder niedr.alkoxycarbonylamino ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

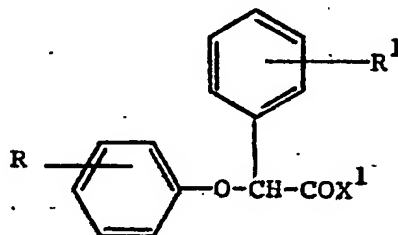


in der R, R^1 und n die oben angegebene Bedeutung haben, und X^1 Halogen ist, mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin der allgemeinen Formel: HR^2 , in der R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 9 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

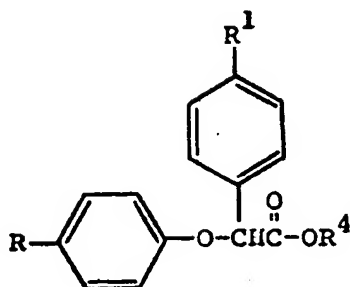


in der R niedr.Alkenyl, Halogenmethyl, Trihalogenmethyl, niedr.Alkanoyl, Aryl, ein halogensubstituiertes Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aryloxy, Aralkoxy, Arylthio, Arylamino, niedr.Alkylthio, niedr.Alkylsulfonyl, Cyano, Nitroso, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino ist; R^1 Wasserstoff, Halogen, niedr.Alkyl, Halogenmethyl, niedr.Alkoxy, niedr.Alkanoyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxy, Aralkoxy, Cyano oder niedr.Alkylsulfonyl ist, mit der Maßgabe, daß, wenn R Trihalogenmethyl ist, R^1 nicht Halogen ist; und R^4 Phenyl-niedr.alkyl, niedr.Alkanamido-niedr.alkyl oder Benzamido-niedr.alkyl ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

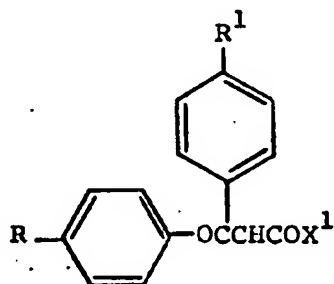


in der R und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben und X^1 Halogen ist, mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin der allgemeinen Formel: HR^4 , in der R^4 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 10 zur Herstellung einer Verbindung
der allgemeinen Formel

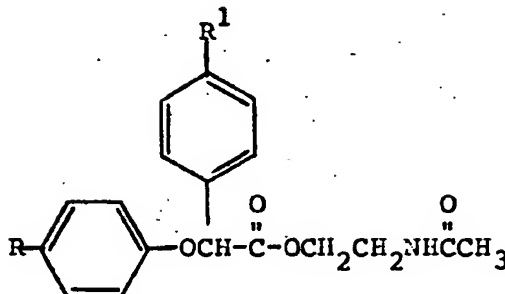


in der R niedr.Alkanoyl, halogensubstituiertes Aryl; Aralkyl;
1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Aralkenyl oder niedr.Alkylsulfonyl
ist, R^1 Halogen ist und R^4 Phenyl-niedr.alkyl, niedr.Alkanamido-
niedr.alkyl oder Benzamido-niedr.alkyl ist, dadurch gekennzeich-
net, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

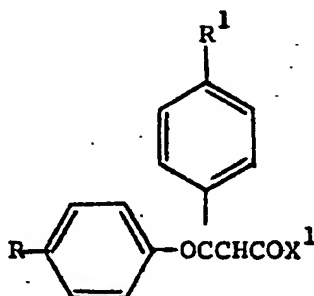


in der R und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben und X^1
Halogen ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:
 HR^4 , in der R^4 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



in der R niedr.Alkanoyl; halogensubstituiertes Aryl; Aralkyl; 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl; Aralkenyl oder niedr.Alkylsulfonyl und R¹ Halogen ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben und X¹ Halogen ist, mit Acetamidoäthanol umgesetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von Benzamidoäthyl-
[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-

acetat, dadurch gekennzeichnet, daß man $\text{[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid}$ mit Benzanidoäthanol umgesetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von Benzyl- $\text{[4-(4-chlorphenyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetat}$, dadurch gekennzeichnet, daß man $\text{[4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid}$ mit Benzylalkohol umgesetzt.
15. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von Acetamidoäthyl- $\text{[4-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetat}$, dadurch gekennzeichnet, daß man $\text{[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid}$ mit Acetamidoäthanol umgesetzt.
16. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung von Acetamidoäthyl- $\text{[4-(4-chlorphenyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetat}$, dadurch gekennzeichnet, daß man $\text{[4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-acetylchlorid}$ mit Acetamidoäthanol umgesetzt.
17. Verfahren zur Herstellung von $\text{[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-essigsäure}$, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenol mit Methyl-(4-chlorphenyl)-bromacetat umgesetzt und das Produkt hydrolysiert.
18. Verfahren zur Herstellung von $\text{[4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy]-(4-(4-chlorphenyl)-essigsäure)}$, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-(4-Chlorphenyl)-phenol mit Methyl-(4-chlorphenyl)-bromacetat umgesetzt und das Produkt hydrolysiert.
19. $\text{[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-phenoxy]-(4-chlorphenyl)-essigsäure}$.

20. \angle -4-(4-Chlorphenyl)-phenoxy]- (4-chlorphenyl)-essigsäure.
